

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

27.08.03

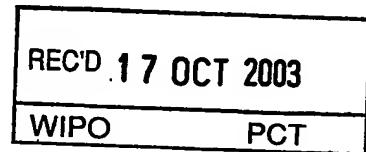
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 8月29日

出願番号
Application Number: 特願 2002-251764
[ST. 10/C]: [JP 2002-251764]

出願人
Applicant(s): 関西ティー・エル・オー株式会社
日本板硝子株式会社

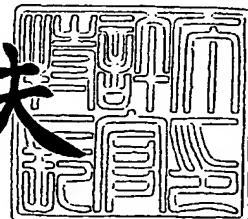


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 T102091600
【提出日】 平成14年 8月29日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61N 2/00
【発明の名称】 温熱治療用発熱体およびその製造方法
【請求項の数】 11
【発明者】
【住所又は居所】 京都府長岡京市梅が丘2丁目50番地
【氏名】 小久保 正
【発明者】
【住所又は居所】 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座（腫瘍放射線科学）内
【氏名】 平岡 真寛
【発明者】
【住所又は居所】 京都府長岡京市奥海印寺大見坊18-1 ウエストセイズ201号室
【氏名】 川下 将一
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区北浜四丁目7番28号 日本板硝子株式会社内
【氏名】 藤田 浩示
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区北浜四丁目7番28号 日本板硝子株式会社内
【氏名】 斎藤 靖弘

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区北浜四丁目 7 番 28 号 日本板硝子
株式会社内

【氏名】 堂見 新二郎

【特許出願人】

【識別番号】 899000046

【住所又は居所】 京都府京都市下京区中堂寺粟田町 1 番地

【氏名又は名称】 関西ティー・エル・オーブル株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000004008

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区北浜四丁目 7 番 28 号

【氏名又は名称】 日本板硝子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100107308

【住所又は居所】 大阪府大阪市北区豊崎 5 丁目 8 番 1 号

【弁理士】

【氏名又は名称】 北村 修一郎

【電話番号】 06-6374-1221

【選任した代理人】

【識別番号】 100114959

【住所又は居所】 大阪府大阪市北区豊崎 5 丁目 8 番 1 号

【弁理士】

【氏名又は名称】 山▲崎▼ 徹也

【電話番号】 06-6374-1221

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 049700

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0013531

【包括委任状番号】 0003452

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 温熱治療用発熱体およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 強磁性微粒子を主材とする温熱治療用発熱体であって、前記強磁性微粒子の磁区構造が、単磁区と擬似単磁区のうち少なくとも一方を主として形成されている温熱治療用発熱体。

【請求項 2】 前記強磁性微粒子が、ガンマヘマタイト、マグネタイト、セメンタイト、ネオマックス、ストロンチウムフェライト、ジンクフェライトから選ばれる 1 種または 2 種以上の強磁性材料より形成される請求項 1 記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 3】 前記強磁性微粒子の外表面に、金属酸化薄膜を被覆させてある請求項 1 または 2 に記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 4】 前記金属酸化薄膜が、酸化ケイ素、酸化チタン、マグネタイトの何れかより形成されている請求項 3 記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 5】 前記強磁性微粒子は、核微粒子の外側を強磁性体層で被覆させたものである請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 6】 前記強磁性微粒子は、その直径が $10 \sim 200 \mu\text{m}$ の球状またはほぼ球状のもので、且つ、その強磁性体層がマグネタイトから形成されるものであり、前記核微粒子に対する前記強磁性体層の体積比が 3.5 以上である請求項 5 記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 7】 前記強磁性微粒子は、その直径が $20 \sim 40 \mu\text{m}$ のものである請求項 6 記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 8】 前記核微粒子が、強磁性を有するものである請求項 5 ~ 7 の何れか 1 項に記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 9】 前記核微粒子が、酸化ケイ素から形成される請求項 5 ~ 7 の何れか 1 項に記載の温熱治療用発熱体。

【請求項 10】 請求項 5 ~ 9 の何れか 1 項に記載の温熱治療用発熱体の製造方法であって、

液相法で前記核微粒子のまわりに水酸化鉄を析出させて層を形成する析出処理

を行った後、加熱処理により前記核微粒子のまわりに形成された水酸化鉄層をマグнетイトに変化させて前記強磁性体層を形成する温熱治療用発熱体の製造方法。

【請求項 11】 前記核微粒子として、平均直径が $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ の真球で、その変動係数が15%以下であるものを用いる請求項10記載の温熱治療用発熱体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、強磁性微粒子からなる温熱治療用発熱体に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、癌組織は正常組織に比べて、熱による損傷を受け易いという生物学的な特性を利用して、腫瘍部分を局所的に加温する癌の温熱療法（ハイパーサーミア）が、注目されている。

腫瘍部分を局所的に加温するにあたっては、温水や赤外線や超音波やマイクロ波等により体外から腫瘍部分を加温することが試みられているが、これらの方法では、体表付近は効果的に加温できるものの、体内深部を、正常細胞に損傷を与えることなく効果的に加温するのは困難である。

【0003】

そこで、磁力線は細胞に損傷を与えることなく体内深部にまで到達できることに着目して、強磁性微粒子をカテーテル等により体内に入れ、強磁性微粒子が埋入された部分を交流磁場の下に置き、強磁性微粒子の磁気ヒステリシス損による発熱を利用して、腫瘍部分を局所的に加温することが提案されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このような強磁性微粒子を主材とする温熱治療用発熱体は、良好な発熱量を有するものが得られておらず、腫瘍部分を十分に加温できる程度の発熱効率の高いものが必要であり、その開発が望まれている。

【0005】

本発明は、上記実情に鑑みてなされたものであって、その目的は、発熱効率が高く、十分な発熱量を得ることができる温熱治療用発熱体を提供するところにある。

【0006】**【課題を解決するための手段】**

請求項1記載の発明の特徴構成は、強磁性微粒子を主材とする温熱治療用発熱体であって、

前記強磁性微粒子の磁区構造が、単磁区と擬似単磁区のうち少なくとも一方で形成されているところにある。

【0007】**【作用効果】**

強磁性微粒子の磁区構造が、単磁区または擬似単磁区のうち少なくとも一方を主として形成されれば、磁場を付与された時の磁化反転の機構が磁壁移動によらないなど磁壁による影響を受けず、その発熱効率が向上されて、磁気ヒステリシス損による発熱量が多くなり、例えば、体内に埋入して癌を治療するのに十分な発熱量を得ることができる。

【0008】

請求項2記載の発明の特徴構成は、上記請求項1記載の発明の特徴構成に加えて、前記強磁性微粒子が、ガンマヘマタイト、マグнетタイト、セメンタイト、ネオマックス、ストロンチウムフェライト、ジンクフェライトから選ばれる1種または2種以上の強磁性材料より形成されるところにある。

【0009】**【作用効果】**

前記強磁性微粒子が、ガンマヘマタイト、マグネットタイト、セメンタイト、ネオマックス、ストロンチウムフェライト、ジンクフェライトの何れかより形成すれば、十分な発熱量を期待できるものを容易に製造することができ、しかも、体内に埋入しても無害であり、好適である。

【0010】

請求項3記載の発明の特徴構成は、上記請求項1または2に記載の発明の特徴構成に加えて、前記強磁性微粒子の外表面に、金属酸化薄膜を被覆させてあるところにある。

【0011】

〔作用効果〕

強磁性体微粒子の外表面は強度の高い金属酸化薄膜で被覆されているので、強磁性体微粒子にクラックがあるときなどでも、その金属酸化薄膜が保護膜として機能し、強磁性体微粒子が小片化するのを防止できる。よって、体内に埋入して温熱治療に用いるときに、強磁性体微粒子が小片となり目的とする治療箇所から移動するおそれを低減でき、好適である。

【0012】

請求項4記載の発明の特徴構成は、上記請求項3記載の発明の特徴構成に加えて、前記金属酸化薄膜が、酸化ケイ素、酸化チタン、マグнетタイトの何れかより形成されているところにある。

【0013】

〔作用効果〕

酸化ケイ素や酸化チタンやマグネットタイトは、生体に拒絶されず安定な生体親和性を有しているので、殊に、温熱治療用発熱体を構成する強磁性体微粒子の外表面に備えさせる金属酸化薄膜として好ましい。

【0014】

請求項5記載の発明の特徴構成は、上記請求項1～4の何れか1項に記載の発明の特徴構成に加えて、前記強磁性微粒子は、核微粒子の外側を強磁性体層で被覆させたものであるところにある。

【0015】

〔作用効果〕

このような核微粒子の外側を強磁性体層で被覆させたものであれば、液相法、CVD法、PVD法などで容易に、粒径のそろった強磁性微粒子を製造することができる。

【0016】

請求項 6 記載の発明の特徴構成は、請求項 5 記載の特徴構成に加えて、前記強磁性微粒子は、その直径が $10 \sim 200 \mu m$ の球状またはほぼ球状のもので、且つ、その強磁性体層がマグнетイトから形成されるものであり、前記核微粒子に対する前記強磁性体層の体積比が 3.5 以上であるところにある。

【0017】

〔作用効果〕

前記核微粒子に対する前記強磁性体層の体積比が 3.5 以上であることで、温熱治療に用いるのに十分な発熱量を期待することができ、しかも、前記強磁性微粒子は、その直径が $10 \sim 200 \mu m$ の球状またはほぼ球状のものであるので、例えば、人の血管内に埋入固定させるのに好適である。

【0018】

請求項 7 記載の発明の特徴構成は、請求項 6 記載の前記強磁性微粒子は、その直径が $20 \sim 40 \mu m$ のものであるところにある。

【0019】

〔作用効果〕

毛細血管を通過せずに、腫瘍を養う動脈の末梢部分に到達させることができ、腫瘍に対する高い温熱効果と塞栓効果を得るために重要であるが、殊に、微小球の粒径が $20 \sim 40 \mu m$ であれば、より効果的に働く。

【0020】

請求項 8 記載の発明の特徴構成は、上記請求項 5 ~ 7 の何れか 1 項に記載の発明の特徴構成に加えて、前記核微粒子が、強磁性を有するものであるところにある。

【0021】

〔作用効果〕

核微粒子が強磁性を有するので、強磁性体層のみならず核微粒子からも磁気ヒステリシス損による発熱を得られ、有利である。

【0022】

請求項 9 記載の発明の特徴構成は、上記請求項 5 ~ 7 の何れか 1 項に記載の発明の特徴構成に加えて、前記核微粒子が、酸化ケイ素から形成されるところにあ

る。

【0023】

〔作用効果〕

核微粒子は酸化ケイ素から形成されているため、核微粒子が体積変化や変形や化学反応を起こすことなく、その外側を被覆する強磁性体層との密着性が長期的に維持され、強磁性体層に剥離やクラックが生じるのを防止でき、好適である。

【0024】

請求項10記載の発明の特徴手段は、請求項5～9の何れかに記載の温熱治療用発熱体の製造方法であって、

液相法で前記核微粒子のまわりに水酸化鉄を析出させて層を形成する析出処理を行った後、加熱処理により前記核微粒子のまわりに形成された水酸化鉄層をマグнетイトに変化させて前記強磁性体層を形成するところにある。

【0025】

〔作用効果〕

このような析出処理および加熱処理を行うことで、核微粒子の外側がマグネットイトよりなる強磁性体層により被覆された均質なものを多量に且つ経済的に得ることができる。しかも、この製造方法によれば、CVD法やPVD法に比べて、簡易に且つ確実に磁区構造のそろったものが得られ、単磁区と擬似単磁区のうち少なくとも一方を主として形成されている磁区構造を有する強磁性体層を形成することができ、有利である。

【0026】

請求項11記載の発明の特徴手段は、上記請求項10記載の発明の特徴手段に加えて、前記核微粒子として、平均直径が $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ の真球で、その変動係数が15%以下であるものを用いるところにある。

【0027】

〔作用効果〕

このような核微粒子を用いれば、その直径にバラつきがないので、粒径にバラつきのない均一な粒径の強磁性体微粒子からなる温熱治療用発熱体を確実に得ることができる。

【0028】

【発明の実施の形態】

(実施例1)

一例として、以下のようにして、液相法で水酸化鉄を析出させて球状シリカ微粒子（核微粒子の一例）のまわりに水酸化鉄層を形成させる析出処理を行った後、加熱処理により前記水酸化鉄層をマグнетタイトに変化させて前記強磁性体層を形成し、本発明に係る温熱治療用発熱体を作製した。

【0029】

0.5 mol/l FeF₃水溶液1Lに0.1 mol/lのフッ化水素酸50mLを添加し、前記析出処理を行う処理液とした。この処理液1Lを35℃の水浴に入れ、そして、前記球状シリカ微粒子として、粒径が約9μmのもの（アドマテックス社製）を用い、予め十分に洗浄し乾燥させたもの0.6gを、処理液中に浸漬した。続いて、この処理液に0.5 mol/lのH₃BO₃濃度のホウ酸水溶液を滴下し、30日間攪拌下反応させて、球状シリカ微粒子のまわりにβ-FeOOH（水酸化鉄の一例）を析出させた。尚、処理液は、10日ごとに新しいものに全量交換した。そして、30日後に処理液よりβ-FeOOHがそのまわりに析出された球状シリカ微粒子を取り出して、十分に洗浄した後、100℃で乾燥させ、CO₂とH₂の混合ガスの還元雰囲気下で、室温から5℃/minの速度で昇温し、650℃で1h加熱して放冷させることにより、β-FeOOHをマグネットタイトに変化させて、球状シリカ微粒子の外側がマグネットタイト層（強磁性体層）で被覆された強磁性微粒子多数からなる試料1を得た。尚、X線回折法により、球状シリカ微粒子の外側のマグネットタイト層は、確かにマグネットタイトであることが確認された。また、走査型電子顕微鏡(SEM)による観察で、強磁性微粒子は直径約25μmであり、マグネットタイト層の厚みは8μmであることが確認された。

【0030】

そして、この試料1の強磁性微粒子について、マグネットタイト層の磁区構造を調べた。尚、磁区構造は、磁区観察装置（分光式磁区観察装置、ドメインスコープ、高磁場マイクロカーポロット測定装置、磁気力顕微鏡(MFM)等）により確認し

た。

また、いずれの試料の場合も、核微粒子として変動係数が小さいものを用いることで、確かに、粒径にバラつきのない均一な強磁性体微粒子を得ることができた。

【0031】

(実施例2)

一例として、以下のような方法により、強磁性微粒子の外表面に二酸化ケイ素薄膜（金属酸化物薄膜の一例）を被覆させてある温熱治療用発熱体を作製した。

【0032】

2. 5 mol/l の珪フッ化水素酸にシリカゲルを溶解させ、弗酸およびシリカゲルとが平衡状態にある SiO_2 飽和水溶液を準備した。

そして、この SiO_2 飽和水溶液 1 L に、50 mm × 50 mm × 3 mm (厚さ) のアルミニウム板 4 枚を 1 時間浸漬し、 SiO_2 過飽和水溶液とした。尚、この際の、アルミニウムの溶解量は 2.6 g/L であった。この SiO_2 過飽和水溶液 1 L を 35 °C の水浴に入れ、予め十分に洗浄、乾燥したマグネタイト微粒子（強磁性微粒子の一例）1.5 g を浸漬し、攪拌下 5 時間反応させて、そのマグネタイト微粒子の外表面に二酸化ケイ素 (SiO_2) 薄膜を析出させた。その後、この微粒子を SiO_2 過飽和水溶液より引き上げ十分に洗浄した後、100 °C で乾燥させた。以上の操作を 4 回繰り返すことにより、その外表面に二酸化ケイ素膜を被覆させてあるマグネタイト微粒子多数からなる温熱治療用発熱体を得た。

蛍光 X 線法により組成分析を行ったところ、マグネタイト微粒子の外表面には、100 nm の二酸化ケイ素膜が被覆されていた。

【0033】

尚、以上の実施例 1 ~ 実施例 2 は本発明の一例であり、本発明は、これらで説明したものに限定されるものではなく、以下に他の実施形態を説明する。

【0034】

[別実施形態]

〈1〉 本発明に係る温熱治療用発熱体は、強磁性微粒子を主材とするものであ

ればよく、先に例示した強磁性微粒子のみからなるものに限られない。また、その強磁性微粒子は、磁区構造が単磁区と擬似単磁区のうち少なくとも一方で形成されていればよい。

また、強磁性微粒子は、先の実施例に例示したようなフッ化鉄イオンの平衡反応を利用する方法（請求項9記載の製造方法）により製造すれば、反応の制御性がよく、核微粒子を均一に水酸化鉄層で被覆できるほか、結晶径の制御を行い易いので、好ましい。また、鉄イオンを含む酸性水溶液を中和する方法など、その他の液相法により、強磁性微粒子を製造してもよい。尚、強磁性微粒子は、以上説明した方法に限らず、如何なる方法で製造してもよく、例えば、鉄イオンおよび酸化剤からなる溶液を用いた無電解メッキ法によれば、マグнетタイトのほか、各種フェライト層を直接形成することができる。また、CVD法やPVD法などにより製造しても勿論よい。

因みに、毛細血管を通過せずに、腫瘍を養う動脈の末梢部分に微小球を到達させることができ、腫瘍に対する高い温熱効果と塞栓効果を得るために重要であることから、強磁性微粒子の直径は $20\text{ }\mu\text{m} \sim 40\text{ }\mu\text{m}$ が最も好ましい。

【0035】

〈2〉 強磁性微粒子は、先に例示したマグネットタイトから形成されるものに限らず、各種強磁性材料から形成してあればよく、例えば、ガンマヘマタイト、マグネットタイト、セメンタイト、ネオマックス、ストロンチウムフェライト、ジンクフェライトから選ばれる1種または2種以上の強磁性材料より形成すればよい。

【0036】

〈3〉 また、実施例2では金属酸化物薄膜として、酸化ケイ素（二酸化ケイ素）からなるものを説明したが、酸化チタンやマグネットタイトから形成してあってもよく、このときには、酸化ケイ素のときと同様に、強磁性体微粒子の小片化を防止しながら、生体親和性を備えさせることができ、有利である。

尚、これら以外の各種金属の酸化物で金属酸化物薄膜を形成してあっても勿論よい。そして、金属酸化物薄膜を形成するにあたっては、実施例2にて例示した方法に限らず、如何なる方法で製造してもよく、例えば、液相法やCVD法やPVD法などを任意に用いればよい。

【0037】

〈4〉 強磁性微粒子は、強磁性を示す微粒子状のものであれば如何なるものでもよいが、例えば、球状又はほぼ球状の核微粒子の外側を強磁性体層で被覆させたものであれば、均一な粒径のものを簡易に製造し易い。

また、先の実施例では、核微粒子が酸化ケイ素から形成されるものを例示したが、核微粒子は本発明の効果を損なわないものであれば如何なるものでもよく、例えば、強磁性を有する磁性材料から形成してあれば、より多くの発熱量を期待でき有利である。

【0038】

核微粒子は、球状のほか円形や角形などいかなる形状のものも用いることができる。また、材質も水酸化鉄を析出させる処理液中で分散性や化学的な安定性に優れるものであれば如何なるものも用いることができる。

ただし、平均直径が $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ の真球で、その変動係数が15%以下であるものを用いると、水酸化鉄層形成後の粒径を均一に揃え、均一な粒径の強磁性微粒子を得ることができ、特に好ましい。このような条件を満たす核微粒子としては、二酸化珪素（シリカ）や二酸化チタンなどからなるものがあげられる。その中でも、二酸化珪素（シリカ）微粒子は、珪酸ソーダの水溶液を中和反応させる液相析出反応やテトラエトキシシランを出発原料とするゾルゲル法などの方法によって、均一な粒径のものを容易に得るので、好適に用いることができる。

【0039】

〈5〉 強磁性微粒子の外表面を、例えば、ラテックス、シリコーンゴム、各種高分子樹脂、水酸アパタイト、金メッキ等のメッキ、骨及び人体組織との親和性のよい生体活性な無機質材、40℃～70℃で溶融する感温性高分子（座薬に含まれるワックスや、ポリアクリルアマイトとブチルメタクリレートの重合体や、その他生体に無害な低融点高分子の複合体等）、生体成分（グルクロン酸）、抗がん剤等の薬剤を有する薬剤徐放層などにより被覆させてあってもよい。尚、前記薬剤徐放層を形成するに当って、多孔質シリカ層や、チタニア、水酸アパタイト等の多孔質膜を形成し、その多孔質膜に薬剤を含浸させることによって実現す

るようになることが考えられる。

【0040】

〈6〉 本発明に係る温熱治療用発熱体は、外部からの磁場によって、体内における所望の治療箇所へ誘導させることもできる。

【0041】

〈7〉 尚、本発明に係る温熱治療用発熱体は、癌に限らず、その他の各種用途で患部等を加温するのに用いても勿論よい。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 発熱効率が高く、癌を治療するのに十分な発熱量を得ることができるようになる。

【解決手段】 温熱治療用発熱体の主材を、磁区構造が、単磁区と擬似単磁区のうち少なくとも一方を主として形成されている強磁性微粒子とする。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2002-251764
受付番号 50201290763
書類名 特許願
担当官 本多 真貴子 9087
作成日 平成14年 9月 2日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 899000046
【住所又は居所】 京都府京都市下京区中堂寺栗田町93番地
【氏名又は名称】 関西ティー・エル・オー株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000004008
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区北浜四丁目7番28号
【氏名又は名称】 日本板硝子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100107308
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区豊崎5丁目8番1号
【氏名又は名称】 北村 修一郎

【選任した代理人】

【識別番号】 100114959
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区豊崎5丁目8番1号
【氏名又は名称】 山▲崎▼ 徹也

次頁無

特願 2002-251764

出願人履歴情報

識別番号 [899000046]

1. 変更年月日 1999年 9月17日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府京都市下京区中堂寺粟田町1番地
氏 名 関西ティー・エル・オー株式会社

2. 変更年月日 2002年 8月 2日

[変更理由] 住所変更

住 所 京都府京都市下京区中堂寺粟田町93番地
氏 名 関西ティー・エル・オー株式会社

特願2002-251764

出願人履歴情報

識別番号

[000004008]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

2000年12月14日

住所変更

大阪府大阪市中央区北浜四丁目7番28号

日本板硝子株式会社